

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/069927 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 7/48**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/02355

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. März 2002 (04.03.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 10 418.9 5. März 2001 (05.03.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **ASAT AG APPLIED SCIENCE & TECHNOLOGY** [CH/CH]; Baarerstrasse 77, CH-6302 Zug (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHMID, Hans, W.**
[DE/CH]; Riedmatt 5, CH-6303 Zug (CH).

(74) Anwälte: **WEICKMANN, Franz, Albert** usw.; Weickmann & Weickmann, Postfach 860 820, 81635 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMPOSITIONS COMPRISING MELATONIN AND VITAMIN A

(54) Bezeichnung: MELATONIN-VITAMIN-A-PRÄPARATE

(57) Abstract: The invention relates to compositions containing, as active substances, a combination of melatonin and vitamin A or vitamin A acid. The composition is particularly suited for producing formulations for topical use on skin and in hair.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, die als Wirkstoffe eine Kombination von Melatonin und Vitamin A oder Vitamin-A-Säure enthält. Die Zusammensetzung eignet sich insbesondere zur Herstellung von Formulierungen für die topische Anwendung auf der Haut und im Haar.



WO 02/069927 A1

Melatonin-Vitamin-A-Präparate

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, die als Wirkstoffe eine Kombination von Melatonin und Vitamin A enthält. Die Zusammensetzung eignet sich insbesondere zur Herstellung von Formulierungen für die topische Anwendung auf der Haut und im Haar.

10

Der Einsatz von Vitamin A, insbesondere in Form von Vitamin-A-Säure, für topische Applikationen ist bekannt. Als Nebenwirkungen findet man jedoch dermale Irritationen, die Rötungen der Haut in verschiedenen Graden erzeugen können. Bei empfindlicher Haut können sogar Ödeme oder Blasen auftreten. Nach Anwendung eines Vitamin-A-Präparats ist weiterhin die Exposition gegenüber Sonnenlicht oder UV-Strahlung zu vermeiden. Es wird daher dringend die Verwendung von Sonnenschutzmitteln mit dem Schutzfaktor 15 oder mehr empfohlen. Diese Nebenwirkungen von Vitamin A in topischen Applikationen begrenzen erheblich den Einsatz solcher Präparate.

20

25

Überraschenderweise wurde im Rahmen der zur vorliegenden Erfindung führenden Untersuchungen festgestellt, dass der Zusatz von Melatonin in topischen Formulierungen bei gleichzeitiger Anwendung mit Vitamin A, insbesondere in Form von Vitamin-A-Säure oder deren Derivate, die unerwünschten Nebenwirkungen verhindert oder reduziert, ohne die Wirkung des Präparats zu verringern.

30

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine Zusammensetzung, die als Wirkstoffe (a) Melatonin oder ein Derivat davon und (b) Vitamin A oder ein Derivat davon, insbesondere Vitamin-A-Säure oder ein Derivat davon, enthält. Die Zusammensetzung ist vorzugsweise

- 2 -

eine topische Formulierung, die für pharmazeutische oder und kosmetische Anwendungen geeignet ist.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält eine Kombination von
5 Wirkstoffen. Die erste Komponente dieser Kombination ist Melatonin oder
ein Melatoninderivat, wobei Melatoninderivate vorzugsweise ausgewählt
werden aus 5-Methoxytryptamin, 5-Methoxytryptophan, 5-
Methoxytryptophol, 5-Methoxyindol-3-essigsäure und 6-Hydroxy-
melatonin. Neben diesen Substanzen können auch physiologisch akzeptable
10 Salze, Ester und Komplexverbindungen davon eingesetzt werden.

Die zweite Komponente der Zusammensetzung ist Vitamin A oder ein
Vitamin-A-Derivat, insbesondere ausgewählt aus Vitamin-A-Acetat und
Vitamin-A-Palmitat und insbesondere Vitamin-A-Säure (Retinoesäure) oder
15 ein Derivat davon, wie etwa ein Ester, Salz oder eine Komplexverbindung
der Retinoesäure. Bevorzugt werden physiologisch akzeptable Salze, Ester
und Komplexverbindungen eingesetzt.

Die erfindungsmäße Zusammensetzung kann die Wirkstoffe gelöst oder/und
20 dispergiert in einem flüssigen, halbfesten oder festen Trägersystem
enthalten. Beispiele für geeignete Trägersysteme sind Flüssigkeiten wie
Wasser, physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel wie Ethanol
oder Kombinationen davon, Öl-Wasser-Emulsionen, Wasser-Öl-Emulsionen,
Fette, Polyethylenglykole, Propylenglykole, Glycerin, Emulgatoren oder
25 Kombinationen davon sowie andere in pharmazeutischen und kosmetischen
Formulierungen verwendete Träger- oder Hilfsstoffe.

Bei Verwendung von spezifischen Formulierungssystemen wie Liposomen,
Nanosomen oder festen Einschlussträgern wie Agarose können
30 Zusammensetzungen erhalten werden, die eine kontrollierte Abgabe von
zumindest einem der Wirkstoffe, insbesondere von beiden Wirkstoffen,
erlauben.

- 3 -

Die Konzentration der Wirkstoffe in der Zusammensetzung kann - je nach Anwendung - in breiten Bereichen variiert werden. Günstigerweise liegen die Konzentrationen der Wirkstoffe jeweils unabhängig im Bereich zwischen 0,001 % (Gewicht) bis 1 % (Gewicht) bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eignen sich insbesondere für pharmazeutische oder/und kosmetische Anwendungen beispielsweise auf der Haut oder/und im Haar. Dabei ist vorzugsweise die transdermale Absorption von zumindest einem der Wirkstoffe steuerbar.

Die Zusammensetzungen können als Lösung, Suspension, Emulsion, Mikroemulsion, Nanosystem, Creme, Gel, Lotion, Spray, Schaum oder Salbe oder in jeder anderen für topische Anwendungen geeigneten Form vorliegen. Sie werden überlicherweise in einem Verpackungs- oder Anwendungssystem ausgewählt aus Tuben, Flaschen, Sprayflaschen, Pflastern, Schwämmen und Textil- oder Kunststoffträgern und anderen für die Applikation auf der Haut oder/und im Haar geeigneten Systemen eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate werden insbesondere zur Anwendung am Abend empfohlen und entfalten ihre Wirkung insbesondere während der Nachtstunden. Bei dieser Art von Anwendung ist die durch Melatonin bewirkte Verringerung der Nebenwirkungen von Vitamin-A-Säure besonders stark.

Die Behandlung erfolgt in topischen, für die Anwendung auf der Haut oder/und im Haar geeigneten Applikationen, welche die entsprechenden, für den jeweiligen Verwendungszweck geeigneten Konzentrationen der Wirkstoffe enthalten.

- 4 -

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eignen sich zur Verringerung bzw. Verhinderung der Nebenwirkungen von Vitamin A, Vitamin-A-Säure oder deren Derivaten auf Grund des Zusatzes von Melatonin. Weiterhin wird eine Verstärkung der physiologischen Wirkung, insbesondere der faltenreduzierenden Wirkung von Vitamin A auf Grund des Zusatzes von
5 Melatonin gefunden.

Die Erfindung soll weiterhin durch die folgenden Beispiele erläutert werden.

10 **Beispiel 1**

Es wurden Lösungen von Vitamin-A-Säure in jeweils verschiedenen Konzentrationen zwischen 0,001% und 1% (Gew.) und Melatonin in jeweils verschiedenen Konzentrationen von 0,001% und 1% (Gew.) in
15 Trärgemischen, bestehend aus Ethylalkohol, Propylenglycol und Wasser in jeweils verschiedenen Konzentrationen hergestellt.

Beispiel 2

20 Vitamin-A-Säure und Melatonin wurden in Konzentrationen von jeweils 0,001% bis 1% (Gew.) in stabilen pharmazeutisch und kosmetisch anwendbaren liposomalen Trägern zur Steuerung der Wirkungsabgabe integriert.

25 Auch die bei Bangha et al. (Dermatology 195 (1997), 248-252) beschriebenen Nanoträger wurden zur Herstellung der erfindungsgemäßen Kombinationspräparate verwendet, um eine gezielte Wirkstoffabgabe zu erreichen.

30 Außerdem wurden feste Trägersysteme wie Agarose in verschiedenen Partikelgrößen, die Vitamin-A-Säure und Melatonin im Trägersystem verteilt enthalten, erfolgreich zur gezielten Wirkstoffabgabe eingesetzt.

- 5 -

Kombinationspräparate von Vitamin-A-Säure und Melatonin wurden auch in Emulsionen, wie z.B der Retin-A-Formulierung von Ortho Dermatological hergestellt und erfolgreich zur Anwendung gebracht.

Ansprüche

1. Zusammensetzung,
5 **dadurch gekennzeichnet,**
dass sie als Wirkstoffe
(a) Melatonin oder ein Derivat davon und
(b) Vitamin A oder ein Derivat davon oder Vitamin-A-Säure oder
ein Derivat davon enthält.
- 10 2. Zusammensetzung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie Melatonin oder ein Melatonin-Derivat ausgewählt aus 5-Methoxytryptamin, 5-Methoxytryptophan, 5-Methoxytryptophol, 5-Methoxyindol-3-essigsäure und 6-Hydroxy-melatonin sowie
15 physiologisch akzeptablen Salzen, Estern und Komplexverbindungen davon enthält.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2,
20 **dadurch gekennzeichnet,**
dass sie Vitamin A oder ein Vitamin-A-Derivat ausgewählt aus Vitamin-A-Acetat und Vitamin-A-Palmitat enthält.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2,
25 **dadurch gekennzeichnet,**
dass sie Vitamin-A-Säure oder/und physiologisch akzeptabel Salze, Ester oder/und Komplexverbindungen davon enthält.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
30 **dadurch gekennzeichnet,**
dass die Wirkstoffe gelöst oder/und dispergiert in einem flüssigen, halbfesten oder festen Trägersystem vorliegen.

- 7 -

6. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Konzentration oder Wirkstoffe jeweils im Bereich zwischen
0,001% (Gewicht) und 1% (Gewicht) bezogen auf das
Gesamtgewicht der Zusammensetzung ist.
5
7. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie eine kontrollierte Abgabe von zumindest einem der
Wirkstoffe erlaubt.
10
8. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche für
pharmazeutische oder/und kosmetische Anwendungen.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 7 zur Anwendung auf der Haut
oder/und im Haar.
15
10. Zusammensetzung nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass die transdermale Absorption von zumindest einem der
Wirkstoffe steuerbar ist.
20
11. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche als
Lösung, Suspension, Emulsion, Mikroemulsion, Nanosystem, Creme,
Gel, Lotion, Spray, Schaum oder Salbe.
25
12. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in
einem Verpackungs- oder Anwendungssystem ausgewählt aus
Tuben, Flaschen, Sprayflaschen, Pflastern, Schwämmen und Textil-
oder Kunststoffträgern.
30

- 8 -

13. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Verringerung bzw. Verhinderung der Nebenwirkungen von Vitamin A oder Vitamin-A-Säure durch den Zusatz von Melatonin.
- 5 14. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Verstärkung der faltenreduzierenden Wirkung von Vitamin A, Vitamin-A-Säure oder/und Derivaten davon durch den Zusatz von Melatonin.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/02355

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE PROMT 'Online! GALE GROUP.; PREDICASTS OVERVIEW OF MARKETS AND TECHNOLOGY, "Sweet Dreams Melatonin Night Cream" retrieved from STN Database accession no. 97:288562 XP002203288 abstract & PRODUCT ALERT, 12 May 1997 (1997-05-12), --- -/--	1-5,7-14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 June 2002

Date of mailing of the international search report

09/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3015

Authorized officer

Simon, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/02355

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LE MAGAZINE, 'Online! January 2000 (2000-01), XP002203286 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.lef.org/magazine/mag2000/j an00-products.html> 'retrieved on 2002-06-24! page 4 ---	1-5,7-14
X	FR 2 741 802 A (OREAL) 6 June 1997 (1997-06-06) examples 5-7 page 13, line 22 -page 14, line 31; claims 14-16 ---	1-14
P,A	HISTORY OF SHEA BUTTER, 'Online! 2002, XP002203287 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.organicsheabutter.com/hist ory.html> 'retrieved on 2002-06-24! page 2 ---	1-14
X	DE 16 17 477 A (H.W. FISCHER) 8 January 1970 (1970-01-08) the whole document -----	1,3,5-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/02355

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
FR 2741802	A	06-06-1997	FR	2741802 A1	06-06-1997
DE 1617477	A	08-01-1970	DE	1617477 A1	08-01-1970

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/02355

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPC 7 A61K7/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPC 7 A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE PROMT 'Online! GALE GROUP.; PREDICASTS OVERVIEW OF MARKETS AND TECHNOLOGY, "Sweet Dreams Melatonin Night Cream" retrieved from STN Database accession no. 97:288562 XP002203288 Zusammenfassung & PRODUCT ALERT, 12. Mai 1997 (12.05.97) --- -/-</p>	1-5, 7-14

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Juni 2002 (25.06.02)

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

9. Juli 2002 (09.07.02)

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

European Patent Office

Telefaxnr.

Bevollmächtigter Bediensteter

Telefonnr.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/02355

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	LE MAGAZINE, 'Online! January 2000 (2000-01), XP002203286 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.lef.org/magazine/mag2000/j an00-products.html> 'retrieved on 2002-06-24! Seite 4	1-5,7-14
X	FR 2 741 802 A (OREAL) 6. Juni 1997 (06.06.97) Beispiele 5-7 Seite 13, Zeile 22- Seite 14, Zeile 31; Ansprüche 14-16	1-14
P,A	HISTORY OF SHEA BUTTER, 'Online! 2002, XP002203287 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.organicsheabutter.com/hist ory.html> 'retrieved on 2002-06-24! Seite 2	1-14
X	DE 16 17 477 A (H.W. FISCHER) 8. Januar 1970 (08.01.70) ganzes Dokument	1,3,5-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/02355

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
FR 2741802	A	06-06-1997	FR	2741802 A1	06-06-1997
DE 1617477	A	08-01-1970	DE	1617477 A1	08-01-1970